

## PERİFERİK VASKÜLER HASTALIKTA HIGH-SENSİTİVİTY C-REAKTİF PROTEİN'İN (HS-CRP) DİAGNOSTİK ÖNEMİ

### THE IMPORTANCE OF HIGH-SENSITIVITY C-REACTIVE PROTEIN (HS-CRP) FOR DIAGNOSIS IN PERIPHERAL VASCULAR DISEASE

Kemal AYALP, Murat AKSOY, Kürfât SERİN, Yılmaz BAfiAR, Nihal SALMAYENLİ\*, Ahmet Sivas\*, Fatih Ata GENÇ  
*Istanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, \*Klinik Biyokimya Bilim Dalı, İstanbul*

#### Özet

High sensitivity C-reaktif proteinin (hs-CRP) artmış düzeylerinin sistemik inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. hs-CRP'nin yükselmiş düzeylerinin myokard infarktüsü (MI), inme ve periferik vasküler hastalık (PVH) riskini önceden gösterebildiği belirtilmektedir.

Bu çalışmamızda İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Periferik Vasküler Cerrahi Bölümüne başvuran 75 PVH tanılı konmuş hastada hs-CRP düzeyleri ile lipid düzeylerini inceleyerek hs-CRP'nin tek başına veya lipid düzeyleri ile birlikte vasküler hastalığı belirlemedeki yararını göstermeyi amaçladık.

Ortalama hs-CRP düzeyleri hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.0001$ ). Total kolesterol ve HDL kolesterol düzeyleri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ( $p<0.001$ ,  $p<0.008$ ). hs-CRP ile lipid düzeyleri arasındaki korelasyon incelendiğinde ise herhangi bir korelasyon görülmedi. (Damar Cer Der 2005;14(1):25-28).

**Anahtar Kelimeler:** Periferik vasküler hastalık, ateroskleroz, hs-CRP, lipid düzeyi

#### Abstract

It's known that elevated levels of high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) is related with systemic inflammation. It's also determined that the elevated levels of hs-CRP should be a marker of myocardial infarction (MI), stroke and peripheral vascular disease (PVD).

This study includes 75 PVD patients admitted to Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of General Surgery, Peripheral Vascular Surgery Unit. The aim of the study is to determine the role of hs-CRP with or without lipid levels in determining the risk of PVD.

The average levels of hs-CRP was found significantly higher in patients group than the control group ( $p<0.0001$ ). The levels of total cholesterol and HDL-cholesterol was found lower in patients group ( $p<0.001$ ,  $p<0.008$ ). No correlation was determined between levels of hs-CRP and lipid levels. (Turkish J Vasc Surg 2005;14(1):25-28).

**Key Words:** Peripheral Vascular Disease, atherosclerosis, hs-CRP, lipid levels

#### Prof.Dr. Yılmaz BAfiAR

Ü. İstanbul Tıp Fak. Genel Cerrahi Anabilim Dalı  
Turgut Özal Caddesi (34340)  
Çapa/İstanbul  
Tel-fax: 0.212.5312322  
e-mail: yilbasar@istanbul.edu.tr

## GİRİŞ

C-reaktif protein (CRP) karaciğer tarafından üretilen bir akut faz reaktanıdır<sup>(1,2,3)</sup>. CRP bakterilere ve yabancı maddelere karşı savunmada önemlidir. CRP enfeksiyon, travma, yaralar, ameliyat ya da neoplastik proliferasyon ve inflamatuvar durumlara cevapta ciddi artışlar gösterir<sup>(5,6)</sup>. Serumda CRP konsantrasyonunun tayini için birçok yöntem bulunmaktadır. Fakat son zamanlarda rutine yönelik çeşitli hs-CRP otomasyon yöntemleri geliştirilmiştir<sup>(7,8)</sup>. hs-CRP'nin yükselmesi miyokard infarktüsü (MI), inme ve periferik vasküler hastalık (PVH) riskini önceden gösterebildiği belirtilmektedir<sup>(5,9,10)</sup>.

hs-CRP'nin periferik vasküler hastalık riskini tahmin etmede önemli bir yeri vardır. PVH'da koroner arter hastalığı görülme sıklığı oldukça fazladır ve PVH için risk faktörleri genellikle koroner arter hastalığı risk faktörlerine benzemektedir<sup>(10)</sup>. Yüksek bir CRP düzeyi ile birlikte anormal bir kolesterol oranı kiftteki riski önemli derecede arttırmaktadır<sup>(11)</sup>. Artmış CRP düzeylerinin hiperlipidemisi olmayan kiftlerde bile vasküler olaylar önceden gösterebileceği çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (11,12,13). Bu çalışmada vasküler hastalıkta hs-CRP düzeyleri ile lipid düzeylerini inceleyerek hs-CRP'nin tek başına veya

lipid düzeyleri ile birlikte vasküler hastalık belirlemedeki yararını göstermeyi amaçladık.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Çalışmaya PVH tanısı konmuş 75 hasta ile kontrol grubu olarak da 64 sağlıklı erişkin dahil edildi. Çalışma grubundaki hastaların 60'ü erkek, 15'i ise kadındı. Bunların yaşları 37 ile 84 arasında değişmekteydi (ortalama 64.01 ± 10.51). Kontrol grubunda ise 34 erkek ve 30 kadın bulunmaktaydı ve bunların yaşları da 29 ile 77 arasında idi (ortalama 48.61 ± 11.08). Venöz kan örnekleri hastanın ilk kliniğe başvuru sırasında vakumlu tüplere alınarak serumları ayrıldı. Serumda hs-CRP ile birlikte lipid profilleri incelendi. hs-CRP düzeyleri Cobas Integra 400 otoanalizöründe (Roche, Switzerland) tayin edildi. Lipid düzeyleri ise DPP modüler sisteminde (Roche, Switzerland) ölçüldü. hs-CRP için referans değeri <5 mg/l olarak alındı.

İstatistiksel analiz Mann-Whitney U testi ile yapıldı. Değişkenler normal dağılımda olmadıkları için korelasyonlar Spearman korelasyon testi ile yapıldı.

## BULGULAR

Hasta ve kontrol grubunda hs-CRP ile lipid düzeyleri tablo 1'de görülmektedir. Hasta grubundaki hs-CRP

**Tablo 1.** PVH'lı hastalar ile kontrol grubunun laboratuvar bulguları (Değerler median olarak verilmiştir)

	Hasta (n=75)	Kontrol (n=64)
hs-CRP (mg/l)	12.80* (0.40-117.8)	1.44 (0.19-10.10)
Total kolesterol (mg/dl)	189*** (109-268)	196.50 (145-279)
Trigliserit (mg/dl)	160* (35-372)	99 (37-302)
HDL-Kolesterol (mg/dl)	45** (13-92)	52 (21-89)
VLDL-Kolesterol (mg/dl)	28*** (17-120)	23 (9-54)
LDL-Kolesterol (mg/dl)	120a (44-170)	125 (79-188)
T.Kolesterol/ HDL Kol.	4.26a (1.45-14.50)	3.79 (2.25-9.24)

\*p<0.0001  
\*\*p<0.01  
\*\*\*p<0.05  
a : anlamsız

düzeyleri kontrol grubunun düzeyleri ile karşılaştırıldığında hasta grubunun hs-CRP düzeylerinin kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olduğunu gördük ( $p<0.0001$ ). Hasta grubunda total kolesterol ile HDL kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derece düşük bulundu ( $p<0.001$ ,  $p<0.008$ ). Trigliserit düzeyleri ise hasta grubunda kontrol grubuna göre ileri derecede anlamlı olarak göstererek daha yüksek bulundu ( $p<0.0001$ ). Aynı şekilde VLDL kolesterol düzeyleride hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ( $p<0.0045$ ). LDL kolesterol düzeyleri ise hasta grubunda daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Ayrıca hasta grubunun total kolesterol / HDL kolesterol oranlarını kontrol grubunkilerle karşılaştırmamızda ikisi arasında anlamlı bir farklılık göremedik. Hasta grubunda hs-CRP düzeyleri ile lipid düzeyleri arasındaki korelasyonu incelediğimizde de herhangi bir korelasyon göremedik.

## TARTIŞMA

CRP önemli bir akut faz reaktanıdır<sup>(1)</sup>. CRP özellikle sistemik inflamasyonun göstergesi olarak kullanılmaktadır. İnflamasyon ise ateroskleroz patogeneğinde ve aterosklerozun komplikasyonlarında önemli bir rol oynar. Bu nedenle, inflamasyon koroner arter hastalarının oluşumunda rol oynar<sup>(14)</sup>. CRP'nin plazma konsantrasyonlarındaki artışlar karaciğerde artmış sentezinin sonucudur ve bu artışın primer olarak interlekin-6 (IL-6) ve diğer sitokinler tarafından aracılık edilir<sup>(9)</sup>. Koroner arter hastalarında CRP ile birlikte serum amiloid A ve IL-6 düzeyleri de artar. Bu inflamatuvar sitokinlerin artmış düzeyleri koroner arter hastalarının oluşumu ve ilerlemesi ile ilişkilidir<sup>(14)</sup>. CRP aynı zamanda trombozun gelişiminde de önemli bir rol oynar<sup>(15,16)</sup>. Epidemiyolojik çalışmalarda kardiyovasküler hastaların tanısında yüksek hassasiyetteki tayin (high sensitivity assay, hs-CRP) yöntemi ile ölçülen CRP'nin önemine dikkat çekilmektedir<sup>(5,17)</sup>. Periferik vasküler hastalık aterosklerotik bir iflemdir. PVH'da koroner arter hastaları görülme sıklığı oldukça fazladır<sup>(18)</sup>. PVH için risk faktörleri genellikle koroner arter

hastaları risk faktörlerine benzemektedir<sup>(10)</sup>. Çeşitli çalışmalarda yükselmiş hs-CRP düzeylerinin vasküler olayların önceden belirleyicisi olduğu bildirilmiştir<sup>(12,13)</sup>. Yüksek bir CRP ile birlikte anormal bir kolesterol oranının da kılfordaki riski önemli derecede arttırdığını ileri sürülmektedir<sup>(11)</sup>.

Çalışmamızda hasta grubundaki hs-CRP düzeyleri sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ileri derecede anlamlı bulundu. Hastaların total kolesterol düzeyleri ile kontrol grubunun total kolesterol düzeyleri mukayese edildiğinde hasta grubunda kolesterol düzeyleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu ve bu sonuç ileri derecede anlamlıydı. Aynı şekilde HDL kolesterol düzeyleri de hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşüktü. Fakat hasta grubunda hs-CRP ile lipid düzeyleri arasındaki korelasyonu incelediğimizde ikisi arasında bir korelasyon bulamadık. Daha önce periferik vasküler hastaların gelişimi açısından yapılan bir çalışmada, sadece total kolesterol / HDL kolesterol oranı ile CRP'nin PVH gelişiminin en kuvvetli önceden belirleyicileri oldukları görülmüştür<sup>(19)</sup>. Biz ise çalışmamızda hastalarda total kolesterol / HDL kolesterol oranını belirleyerek bunları kontrol grubunun değerleri ile karşılaştırmamızda ikisi arasında anlamlı bir farklılık bulamadık. Hasta grubunda CRP ile total kolesterol / HDL kolesterol oranı arasındaki korelasyonu incelediğimizde de herhangi bir korelasyon bulamadık. Ayrıca hastaların hs-CRP düzeyleri ile cinsiyet, infeksiyon durumu, tutulumun tipi (diz altı ve diz üstü) ve amputasyon gereksinimi arasındaki ilişki araştırıldığında herhangi bir korelasyona rastlanmadı.

Sonuç olarak hs-CRP düzeylerinin aterosklerozun önemli bir belirleyicisi olduğunu ve periferik vasküler hastaları önceden belirlemede faydalı bir gösterge olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca hs-CRP ile ateroskleroz için önemli risk faktörleri olan lipid düzeylerinin de tayin edilerek birlikte değerlendirilmesinin PVH'ye önceden belirlemede daha yararlı olacağını düşünmekteyiz.

**KAYNAKLAR**

1. Johnson AM, Rohlfes EM, Silverman LM: Proteins: Burtis CA, Ashwood ER (eds) Tietz textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia, Saunders, 1999 pp:477-540.
2. Dong Q, Wright JR: Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *J Immunol* 156: 4815-4820, 1996.
3. Gould JM, Weiser JN: Expression of C-reactive protein in the human respiratory tract. *Infect Immun* 69: 1747-1754, 2001.
4. Marshall WJ: Plasma proteins and enzymes: Clinical Chemistry, London, Mosby, 2000 pp. 215-230.
5. Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, Malcom GT, Zieske A, Kutsy R, Pestaner J, Smialek J, Virmani R: Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death. *Circulation* 30: 2019-2023, 2002.
6. Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 105: 1135-1143, 2002.
7. Rifai N, Tracy RP, Ridker PM: Clinical efficacy of an automated high sensitivity C-reactive protein assay. *Clinical Chemistry* 45: 2136-2141, 1999.
8. Roberts WL, Sedrick R, Moulton L, Spencer A, Rifai N: Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: Implications for clinical and epidemiological applications. *Clinical Chemistry* 46: 461-468, 2000.
9. Napoli MD, Papa F, Bocola V: Prognostic influence of increased C-reactive protein and fibrinogen levels in ischemic stroke. *Stroke* 32: 133-138, 2001.
10. Rossi E, Biasucci LM, Citterio F, Pelliccioni S, Monaco C, Ginnetti F, Angiolillo DJ, Grieco G, Liuzzo G, maseri A: Risk of myocardial infarction and angina in patients with severe peripheral vascular disease. Predictive role of C-reactive protein. *Circulation* 105: 800-803, 2002.
11. Liuzzo G, Rizzello V: C-reactive protein and primary prevention of ischemic heart disease. *Clin Chim Acta* 311: 45-48, 2001.
12. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH: Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 97: 425-428, 1998.
13. Bhardwaj R, Ganju N, Sharma M, Sud S, Asotra S: Prevalence of coronary artery disease in patients with symptomatic peripheral vascular disease. *Indian Heart J* 53: 189-191, 2001.
14. Uehara K, Nomura M, Ozaki Y, Fujinaga H, Ikefuji H, Kimura M, Chikamori K, Nakaya Y, Ito S: High-sensitivity C-reactive protein and left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 18: 67-74, 2003.
15. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, McCabe C, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E: Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes. Simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 105: 1760-1763, 2002.
16. Morishima I, Sone T, Tsuboi H, Kondo J, Mukawa H, Kamiya H, Hieda N, Okumura K: Plasma C-reactive protein predicts left ventricular remodeling and function after a first acute anterior wall myocardial infarction treated with coronary angioplasty: comparison with brain natriuretic peptide. *Clin Cardiol*, 25(3): 112-116, 2002.
17. Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H, Shimizu Y, Sakaguchi M, Nagai Y, Iyama S, Yamanishi H, Matsumoto M, Hori M: C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. *Circulation* 104: 63-67, 2001.
18. Verma S, Li S, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PWM, Li R, Dhillon B, Mickle DAG: Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 105: 1890-1896, 2002.
19. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N: Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 285: 2481-2485, 2001.